

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 8 月 22 日 (22.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/064119 A1

(51) 国際特許分類: A61K 9/20, 47/12, 47/16, 47/38, 47/36,  
47/32, 47/42, 47/10, 47/26, 31/506, 31/5377, A61P 43/00  
// (A61P 15/10, C07D 403/14, 403/04, 487/04, 471/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01140

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 12 日 (12.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-038343 2001 年 2 月 15 日 (15.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製  
薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP];  
〒541-8505 大阪府 大阪市 中央区道修町3丁目2番10  
号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 杉本 昌陽

(SUGIMOTO, Masaaki) [JP/JP]; 〒664-0899 兵庫県 伊  
丹市 大鹿2丁目4-1 ドエル大鹿303 Hyogo (JP). 村上  
秀樹 (MURAKAMI, Hideki) [JP/JP]; 〒657-0021 兵庫  
県 神戸市 灘区桜ヶ丘町6-14 Hyogo (JP). 鯉田 義之  
(KOIDA, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒576-0034 大阪府 交野  
市 天野が原町2丁目36-6 Osaka (JP).

(74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒  
540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見1丁目3番7号IMP  
ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,  
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特

[続葉有]

(54) Title: TABLETS QUICKLY DISINTEGRATED IN ORAL CAVITY

(54) 発明の名称: 口腔内速崩壊性錠

(57) Abstract: Tablets which are quickly disintegrated in the oral cavity without giving any unpleasant taste in taking and quickly absorbed in the digestive tract thereby achieving the drug effect. These tablets contain a drug which is hardly soluble in water under neutral or alkaline conditions but highly soluble in water under acidic conditions with giving an unpleasant taste. These tablets can be produced by blending the drug with a water-soluble acidic substance, coating one or both of them with a water-soluble coating which is insoluble in alcoholic solvents, further adding a water-soluble binder which is soluble in alcoholic solvents and water-soluble saccharide(s), molding the mixture under low pressure and then treating with an alcoholic solvent.

(57) 要約:

服用したときに不快な味覚を生じることなく、口腔内で速やかに崩壊し、消化管内で速やかに吸収され、薬効を奏することのできる口腔内速崩壊性錠を提供する。該口腔内速崩壊性錠は、中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、酸性条件では水溶性は高いが、不快な味覚を生じるような薬物を含む錠剤であって、該薬物と水溶性酸性物質を配合し、それらの一方または双方をアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤でコーティングし、さらにアルコール系溶媒に溶解性の水溶性結合剤および水溶性糖類を配合し、その混合物を低圧で加圧成型後、アルコール系溶媒で処理することにより製造できる。



許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明 細 書

## 口腔内速崩壊性錠

## 5 技術分野

本発明は、口腔内速崩壊性錠、さらに詳しくは、中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、酸性条件では水溶性は高いが不快な味覚を生じるような薬物および水溶性酸性物質を含有する口腔内速崩壊性錠剤であって、該薬物または水溶性酸性物質の少なくとも一方をアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤でコーティングすることにより、口腔内での崩壊過程においては薬物の不快な味覚を生じることなく、かつ服用後速やかに薬効を発現し得る口腔内速崩壊性錠に関する。

## 背景技術

15 塩基性薬物は遊離の化合物のままでは、一般に中性、アルカリ性領域での水溶性が低く、摂食後直ちに服用した場合、特に無酸症患者の場合には、服用した薬物が十分に溶解せず、薬効発現に時間を要し、バイオアベイラビリティーの低下を招くなどの問題を生じる。

このような場合、従来、速やかな薬物の溶解、薬物の吸収性向上を図り、速やかに薬効を発現させることを目的として、中性・アルカリ性領域で水溶性が低い薬物は酸付加塩に変換されている。

また、最近、速効性、易服用性のために、口腔内速崩壊性錠や顆粒剤が用いられるようになってきているが、これら製剤の場合には、口腔内で薬物が溶解し始めるため、薬物の酸付加塩の水溶性が高くても、これが不快な味覚を生じる場合には、そのままでは口腔内速崩壊性錠、顆粒剤として患者に服用させることが困難となる。

このため、薬物の酸付加塩を含有する粒子を予め、低pH溶解性ポリマーでコーティングする等の味のマスキング法が取られており、例えば、WO 98/30209にはシルデナフィル・クエン酸塩にヒドロキシプロピルメチルセルロース、

オイドラギットE100(胃溶性ポリマー)で順次被覆した顆粒剤が開示されている。しかしながら、この場合には、胃溶性ポリマーのコーティングを施しているため、摂食後の服用、とくに無酸症患者に投与した場合には、薬物の溶出速度、薬物吸収性(バイオアベイラビリティ)が影響され、薬効発現に難点が生じる。

5 薬物の中には、服用後直ぐに薬効発現することが必要となる薬物も数多く知られている。例えば、クオリティ・オブ・ライフ(QOL)向上を目的とした勃起機能不全症の治療薬としてサイクリックGMP(cGMP)特異的ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤、とりわけ、PDE5阻害剤が使用されており、かかる薬物では要求に応じて性的応答を調節するため、服用後の速やかな薬効発現が望まれている。

10

しかし、PDE5阻害剤として臨床的に使用されているシルデナフィル・クエン酸塩の速放錠(バイアグラ錠)では、薬効発現を希望する約1時間前に服用する必要があるとされており(WO00/24383第2頁)、また、シルデナフィル・クエン酸塩および結合性崩壊剤を含む混合物を湿式造粒し、これを圧縮成型した口腔内速崩壊性錠も知られている(特開平10-298062号)が、この製剤では薬物の苦味が十分に遮断されないため製品化には至っていない。

15

#### 発明の開示

中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、かつ、酸性条件では水溶性は高いが不快な味覚を生じる薬物を含有する製剤であって、口腔内で不快な味覚を生じることなく速やかに崩壊し、消化管で薬物の速やかな溶出、吸収が行われ、薬効の早期発現をもたらす製剤の開発が望まれる。

20

すなわち、本発明は、中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、酸性条件では水溶性は高いが不快な味覚を生じる薬物を含有する口腔内速崩壊性錠およびその製法を提供するものである。

25

#### 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の実施例1の口腔内速崩壊性錠の溶出試験結果を示すグラフである。

第2図は、比較例6の錠剤の溶出試験結果を示すグラフである。

第3図は、本発明の実施例1の口腔内速崩壊性錠および比較例6の錠剤のイヌに経口投与した場合の、薬物血中濃度を示すグラフである。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明者らの研究によれば、中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、酸性条件では水溶性は高いが不快な味覚を生じる薬物に、水溶性酸性物質を配合し、かつ、これらの薬物または水溶性酸性物質の少なくとも一方をアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤でコーティングすることにより、口腔内速崩壊性でありながら、なお口腔内では薬物の不快な味覚が生じることなく、消化管  
10 での薬物の溶出、吸収が図れる口腔内速崩壊性錠が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記(1)～(4)の成分：

(1) 中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、酸性条件では、水溶性は高いが不快な味覚を生じる薬物、  
15

(2) 水溶性酸性物質、

(3) アルコール系溶媒に溶解性の水溶性結合剤、および

(4) 水溶性糖類、

但し、(1)および(2)の成分の少なくとも一方がアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤でコーティングされている、  
20 を含有し、硬度が20N以上、空隙率が25～50%である口腔内速崩壊性錠を提供するものである。

本発明は、また、上記口腔内速崩壊性錠の製法、すなわち、下記(A)～(C)：

(A) 口腔内速崩壊性錠の成分を含有する実質的に均質な混合物を調製する、

25 (B) 上記(A)の混合物を低圧で加圧成型する、

(C) 上記(B)の加圧成型で得られた錠剤をアルコール系溶媒で処理後、アルコール系溶媒を除去する、

工程からなることを特徴とする、上記口腔内速崩壊性錠の製法を提供するものである。

本発明の口腔内速崩壊性錠は、中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、酸性条件では、水溶性は高いが不快な味覚を生じる薬物(1)に、とくに無酸症の患者や摂食後すぐに服用を望む者に用いた場合に、服用された薬物の溶解性を増大させるために、水溶性酸性物質(2)を配合し、さらに圧縮成型後のアルコール系溶媒処理により錠剤の強度を高めるために必要なアルコール系溶媒に溶解性の水溶性結合剤(3)、および錠剤に良好な溶解性と共に甘味を与えるための水溶性糖類(4)を配合し、かつ、該薬物(1)および水溶性酸性物質(2)の少なくとも一方がアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤でコーティングされていることを特徴とする。かかるコーティング処理により、該口腔内速崩壊性錠の製造における混合工程(A)および加圧成型工程(B)のみならず、結合剤の溶解・固化によって硬度を向上させる工程(C)においても、不快味の発生要因である薬物と水溶性酸性物質との接触を防ぐことができる。

また、本発明の口腔内速崩壊性錠は、口腔内で迅速に崩壊するが、酸性物質と薬物との相互作用が生じる前に口腔内を通過し得るため、口腔内では不快な味覚を生じにくい。加えて、本錠剤は口腔内の少量の唾液で崩壊するため、服用時に必ずしも水を必要とせず、かつ、服用後は消化管上部(食道～胃)で薬物が素早く溶解することから、消化管内での薬物濃度を高くすることができ、薬物吸収性が向上し、薬物の薬効発現時間を短縮させ得るという特長を有する。

本発明の製剤に用いられる水溶性酸性物質としては、 $pK_a$ が5以下、好ましくは4以下であって、水溶性(25℃)が5mg/ml以上のものであり、好ましくは有機酸、具体的にはフマル酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、またはアスパラギン酸が挙げられる。これら有機酸は単独で、または2種以上を組合せて用いられる。

アルコール系溶媒に溶解性の水溶性結合剤としては、水およびアルコール系溶媒への溶解性(25℃)がいずれも20mg/ml以上、好ましくは50mg/ml以上のものであり、具体的には、ポリビニルピロリドン(PVP)等のポリビニル系結合剤、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)等のセルロース系結合剤が挙げられ、これらの1種または2種以上が用いられる。これら水溶性結合剤は平均粒子径が1～100 $\mu$ m、好ましくは20～80 $\mu$ mのものが用いられる。

水溶性糖類としては、水溶性(25℃)が20mg/ml以上、好ましくは50mg/ml以上であって、具体的にはマンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ソルビトール、乳糖が挙げられ、これらの1種または2種以上が用いられる。この水溶性糖類は、平均粒子径が1~100μm、好ましくは20~80μm、さらに好ましくは40~60μmのものが用いられる。

薬物および水溶性酸性物質の少なくとも一方をコーティングするための水溶性コーティング剤は、水(25℃)1mlに対して20mgが溶解し、アルコール系溶媒(25℃)1mlに対して1mg以下しか溶解しないものであり、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)等のセルロース系コーティング剤、デキストラン、プルラン、アルギン酸ナトリウム、寒天などの多糖類系コーティング剤、ポリビニルアルコール(PVA)などのポリビニル系コーティング剤、ゼラチンなどのペプチド系コーティング剤が挙げられ、これらの1種または2種以上が用いられる。

なお、これらコーティング剤でコーティングされた後の薬物または水溶性酸性物質は平均粒子径が30~500μm、好ましくは50~300μm、さらに好ましくは100~200μmとなるように調製されることが望ましい。

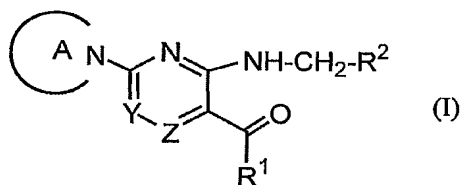
本発明が適用される薬物は、中性またはアルカリ性条件下で水に難溶性であり、酸性条件下では水溶性は高いが不快な味覚を生じる薬物である。該薬物は、例えば、pH7以上で、水(25℃)に0.1mg/ml以下しか溶解しないが、pH2以下では、水(25℃)に1mg/ml以上溶解する薬物であり、pH1.2の水に対する溶解度(25℃)が、pH7の水に対する溶解度(25℃)の10倍以上、好ましくは100倍以上である化合物が好ましい。

また、本発明が適用される薬物は、例えば、pH5以下、とりわけpH4以下の酸性条件下で苦味、渋み、えぐ味などの不快な味覚を生じる薬物であり、例えば、本発明の製剤に用いられる水溶性酸性物質(例えば、pKaが5以下、とりわけ、pKaが4以下の酸)を用いて酸性にした場合に、不快な味覚を生じる薬物である。かかる酸としては、例えば、フマル酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸等の有機酸を挙げることができる。

このうち、好ましい適用対象薬物としては、服用後 1 時間以内の短時間に薬効発現することが望ましい薬物であり、例えば、c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物等が挙げられる。

c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物としては、例えば、特表平 9-512835、特表平 9-503996、特開 2000-128883、特開 2000-128884、特表平 11-505236、特表平 11-505539、特表 2000-507256、特表 2000-503996、特開 2000-95759、特開平 10-298164、特開 2000-72675、特開 2000-72751、特開平 9-124648、特開平 8-231545、特開平 8-231546、特開平 8-253457、特表平 11-503445、WO 97/45427、特表平 11-509221、特表平 11-509517、特表平 11-509535、WO 00/20033、WO 00/39099 等に記載の PDE 5 阻害薬が挙げられる。

好ましいPDE5阻害薬は、下記一般式(I)：



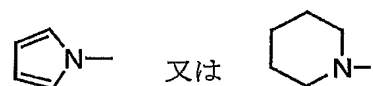
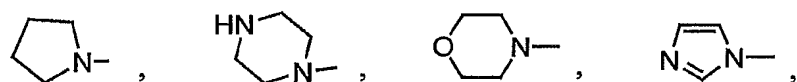
(式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環式基、 $R^1$ は式： $-NH-Q$   
 $-R^3$ (式中、 $R^3$ は置換されていてもよい含窒素複素環式基、Qは低級アルキレン基または単結合を表す)で示される基、または式： $-NH-R^4$ (式中、 $R^4$ は置換されていてもよいシクロアルキル基を表す)で示される基、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基、YおよびZは一方が式： $=CH-$ であり、他方が式： $=N-$ を表す)

で示される芳香族含窒素六員環化合物である(特願2000-277652号を参照)。

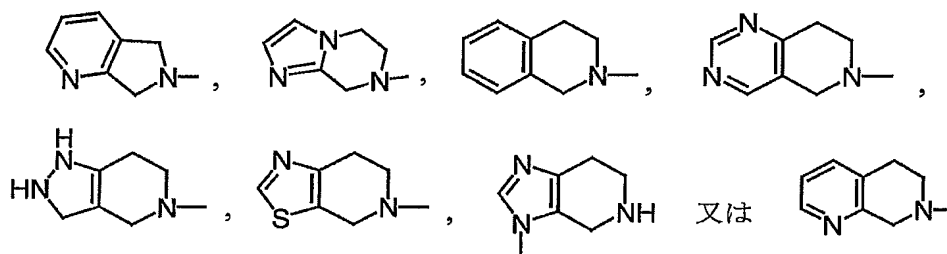
上記一般式(I)における環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基としては、5～10員単環式もしくは二環式含窒素複素環式基、より具体的には、5～6員の単環式含窒素複素環式基および8～10



員の二環式含窒素複素環式基が挙げられ、さらに具体的には、式：

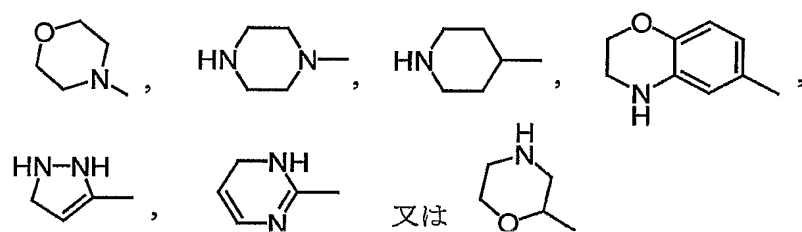


等で示される 5～6 員の単環式含窒素複素環式基または、式：

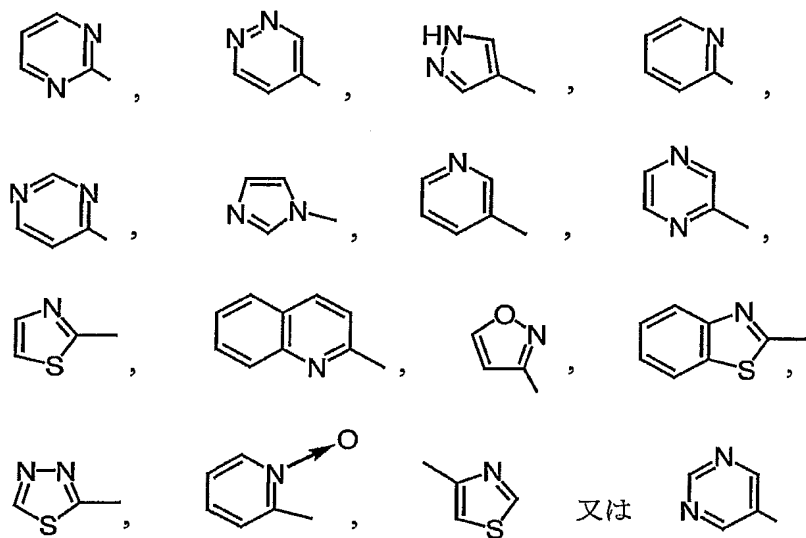


- 5 等で示される前記 5～6 員の単環式含窒素複素環式基に 5～6 員の環が縮合した二環式含窒素複素環式基が挙げられる。

$R^3$ で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基としては、単環式または二環式含窒素複素環式基が挙げられ、具体的には、式：



等で示される非芳香族含窒素複素環式基または、式：



等で示される芳香族含窒素複素環式基が挙げられる。

環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基としては、

(1)低級アルキル基、(2)水酸基置換低級アルキル基、(3)ホルミル基、(4)オキソ基、(5)アミノ基、(6)水酸基、(7)低級アルコキシカルボニル基、および(8)(i)ハロゲン原子と低級アルコキシ基とで置換されたベンジルアミノ基および(ii)水酸基置換シクロアルキルカルバモイル基で置換されたピリミジニル基から選ばれる基が挙げられ、R<sup>1</sup>としては式： $\text{—NH—Q—R}^3$ で示される基

たは式： $-NH-R^4$ で示される基が挙げられ、 $R^3$ で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基としては、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基およびシアノ基置換低級アルキル基が挙げられる。

R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、5～10員単環もしくは二環式芳香族炭化水素基が挙げられ、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

$R^2$ で示される「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、例えば、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基等が挙げられる。

R<sup>4</sup>で示される「置換されていてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、低級アルコキシ基、水酸基、モルホリニル基等が挙げられる。

本明細書を通じて、低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプ

ロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基を意味する。シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～8のシクロアルキルを意味する。低級アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルキレン基を意味する。

本発明の口腔内速崩壊性錠は遊離体の薬物に適用でき、酸付加塩にすると、味覚、安定性、操作性等の点で都合が悪くなるような薬物に好都合に用いることができる。

本発明で用いられるPDE 5阻害薬としては、特に好ましい具体例としては、下記の化合物が挙げられる。

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン；

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン；

2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン；

2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン；

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン；

(S)-2-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ

ー4ーメトキシベンジルアミノ)ー5ー[2ーヒドロキシメチルー1ーピロリジニル]ピラジン；

(S)ー2ー[Nー(2ーモルホリノエチル)カルバモイル]ー3ー(3ークロロー4ーメトキシベンジルアミノ)ー5ー(2ーヒドロキシメチルー1ーピロリジニル)ピラジン；および

(S)ー2ー(2ーヒドロキシメチルー1ーピロリジニル)ー4ー(3ークロロー4ーメトキシベンジルアミノ)ー5ー[Nー(1, 3, 5ートリメチルー4ーピラゾリル)カルバモイル]ピリミジン。

本発明の口腔内速崩壊性錠には、他の成分として、通常医薬用固形製剤に用いられる製剤用添加剤を配合することができる。それらの添加剤としては、例えば、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などの滑沢剤；オレンジ油、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、テレピン油、ハッカ油、ユーカリ油などの香料；食用赤色2号、3号、食用黄色4号、5号、食用緑色3号、食用青色1号、2号、これらのアルミニウムレーキ、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄などの着色剤；サッカリン、アスパルテーム、ステビアなどの甘味剤；塩化ナトリウムなどの矯味剤；シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタンなどの溶解補助剤等が挙げられる。なお、滑沢剤の配合は少なくするのが望ましい。

本発明の口腔内速崩壊性錠における各成分の配合量は、錠剤全量当たりの各成分の含有率(成分重量(g)÷錠剤重量(g)×100)で示せば、薬物：1～70%(重量%、以下同じ)、好ましくは5～50%、さらに好ましくは10～30%；水溶性酸性物質：0.1～50%、好ましくは1～30%；水溶性糖類：5～95%、好ましくは10～85%、さらに好ましくは30～80%；水溶性結合剤：0.1～30%、好ましくは1～10%；水溶性コーティング剤：0.02～

10%、好ましくは0.1~6%である。

本発明の口腔内速崩壊性錠は下記のような特性を有する。

口腔内崩壊時間：60秒以内、好ましくは45秒以内、さらに好ましくは30秒以内；

5 硬度：プレス・スルー・パッケージ(PTP)包装から押し出せる硬度である20N以上、好ましくは30N(ニュートン)以上；

下記式で示される空隙率：25~50%、好ましくは30~45%；

$$\text{空隙率 (\%)} = (V \times \rho - M) \div (V \times \rho) \times 100$$

V：錠剤の体積 (ml)

10  $\rho$ ：錠剤の空隙部分以外の密度 (g/ml)

M：錠剤の重量 (g)

薬物溶出率：日本薬局方(第12改正)に規定された溶出試験第2法(パドル回転数：50rpm；37℃)による水における薬物溶出率が溶出開始後30分で70%以上、好ましくは80%以上。

15 本発明の口腔内速崩壊性は、前述のとおり、(A)、(B)および(C)工程に従って製造される。以下に、各工程について詳述する。

(A)工程：製剤成分を含有する均質な混合物を調製する。

この混合物の調製には、各成分を順次混合したのち、または同時に造粒して、加圧成型用造粒物を調製する工程までを含む。混合方法としては、製剤分野で慣  
20 用の混合方法で混合することができ、例えば、二重円錐混合機(例えば、八洲化工機製ダブルコーンミキサー)、流動層造粒機(例えば、パウレック社製マルチプレックス、フロイント社製スパイラフロー)、高速攪拌造粒機(例えば、深江パウテック製ハイスピードミキサー、パウレック社製パーティカルグラニュレーター)、または振動篩(例えば、ダルトン社製振動篩)等を用いて行う。

25 本工程では、(1)~(4)の各成分は順次混合されるが、混合前に、成分(1)または成分(2)のいずれか一方または双方をアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤によって予めコーティングし、

(a)成分(1)または成分(2)の一方が水溶性コーティング剤でコーティングされている場合には、コーティングされていない成分(1)または成分(2)を予め成分  
30 (4)と混合し、これに成分(3)またはその水溶液を加えて造粒後、必要に応じて

乾燥し、これに水溶性コーティング剤でコーティングされている成分(1)または成分(2)を混合する。

- 5 (b)成分(1)および成分(2)のいずれもが水溶性コーティング剤でコーティングされている場合には、まず成分(4)に成分(3)またはその水溶液を加えて造粒し、必要に応じて、乾燥後、これに、コーティングされた成分(1)および成分(2)を混合する。

造粒法としては、湿式造粒、レイヤリング造粒、乾式造粒等の既知の造粒法が何れも使用できる。

- 10 湿式造粒法では、上記造粒する成分(4)[および成分(1)、成分(2)のうち、コーティングされていないもの]に成分(3)の水溶液を加えて、攪拌造粒機、高速攪拌造粒機等を用いて攪拌、造粒する。別法として、造粒する成分に、該結合剤の水溶液を添加し混練した後、押出造粒機を用いて造粒、整粒する。更に、他の方法として、造粒する成分に流動層造粒機、転動攪拌流動層造粒機等を用い、流動下に該結合剤の水溶液を噴霧して造粒する。

- 15 レイヤリング造粒法では、遠心流動造粒機等を用い、転動させた不活性な担体に成分(3)の水溶液を噴霧しつつ、前記造粒する成分(4)[および成分(1)、成分(2)のうち、コーティングされていないもの]を添加し、担体上に付着させる。この方法で用いられる不活性な担体としては、糖類もしくは無機酸塩の結晶、例えば、結晶乳糖、結晶塩化ナトリウム等、および球形造粒物、例えば、精製白糖の球形造粒物(商品名：ノンパレルー 1 0 3 フロイント産業製)、乳糖と $\alpha$ 化デンプンの球形造粒物等が挙げられる。
- 20

乾式造粒法としては、前記造粒する成分(4)[および成分(1)、成分(2)のうち、コーティングされていないもの]に成分(3)を混合し、混合物をローラーコンパクター、ロールグラニュレーター等を用いて造粒する。

- 25 成分(1)および／または成分(2)のアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤によるコーティングは、該成分(1)または成分(2)に、アルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤の水溶液または水性アルコール系溶液を添加して造粒することにより、成分(1)および／または成分(2)の粒子の表面を水溶性コーティング剤で覆い、必要に応じて、さらにアルコール系溶媒に不溶な水溶性コ

ーティング剤の水溶液を噴霧コーティングすることによって実施することができる。この際、コーティングされた粒子同士の凝集を防止し、また、口腔内での水溶性コーティング剤の溶解速度を調節するために、必要に応じて凝集防止剤(例えば、タルク)を添加するのが好ましい。

- 5 (B)工程：上記(A)工程で得られる混合物を低圧で加圧成型する。

加圧成型方法としては、菊水製作所製ロータリー式三層打錠機 RT-3L-14、菊水製作所製複式打錠機コレクトD65RCなどの通常の錠剤製造用の打錠機を用い、打錠圧：5～40MPa、好ましくは7～20MPaの条件にて行う。なお、打錠に際して、スティッキング等の打錠障害を防止するために、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム)と流動化剤(例えば、結晶セルロース)との混合物の打錠と(A)の混合物の打錠とを交互に行い、打錠杵に滑沢剤を付着させながら打錠を行う方法(特開平10-298061号)が採用し得る。別法として滑沢剤の粉末を打錠杵に噴霧しながら打錠する方法(特公昭41-1273号、特公昭48-20103号)、あるいは張り付き防止フィルムを介して面取り成型する方法(特開平8-19589号)なども採用され得る。

10

15

(C)工程：上記(B)の加圧成型で得られた錠剤をアルコール系溶媒で処理後、乾燥する。

アルコール系溶媒による処理はアルコール系溶媒の雰囲気下に錠剤を維持する方法、アルコール系溶媒の蒸気を錠剤に吹きつける方法によって行われる。アルコール系溶媒の蒸気は、液体のアルコール系溶媒を噴霧、加温することによって得ることができる。この際、薬物の安定性を考慮して、蒸気温度を60℃以下、好ましくは40℃以下とするのが好ましい。

20

アルコール系溶媒の蒸気による処理によって、錠剤に含まれる結合剤が溶解するため、一定限度迄は、処理時間を長くすると結合剤の溶解量が多くなり、次の乾燥工程で硬度上昇が大きくなる。必要な硬度が得られないか或いは崩壊時間が長くなる場合には、必要となる硬度、崩壊時間に応じて、処方中の結合剤の量、処理時間、吹き付け量等を適宜選択する。

25

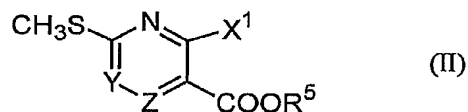
上記の処理で得られる生成物からアルコール系溶媒を除去することにより、目

的とする口腔内速崩壊性錠が得られる。該アルコール系溶媒の除去には、上記生成物を常温で空気中に放置してもよいが、アルコール系溶媒の除去を速めるために、減圧、加温、通風を行っても良い。

なお、用いられるアルコール系溶媒としては、常圧での沸点が85℃以下のもの、例えば、メタノール、エタノール、i-プロパノール等の低級アルコールが挙げられる。

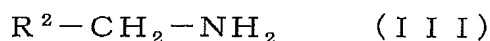
本発明で得られる口腔内速崩壊性錠の形状としては、タブレット型、楕円形、球形、角型等が含まれ、またその口腔内速崩壊性錠の体積は0.05~1ml/錠、好ましくは0.1~0.5ml/錠の範囲である。

なお、本発明において用いられる好ましい薬物のPDE5阻害薬である化合物(I)は、一般式(II)：



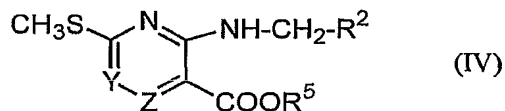
(但し、 $\text{X}^1$ はハロゲン原子、 $\text{R}^5$ はカルボキシル基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物と一般式(III)：



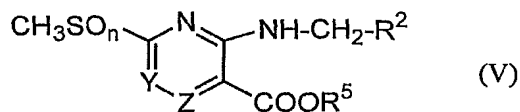
(但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とを反応させ、得られる一般式(IV)：



(但し、記号は前記と同一意味を有する)

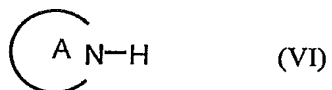
で示される化合物を酸化して一般式(V)：



(但し、 $n$ は1または2を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

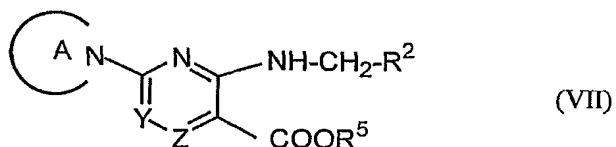
で示されるメチルスルホニル(またはメチルスルフィニル)化合物とし、さらに一般式(VI)：





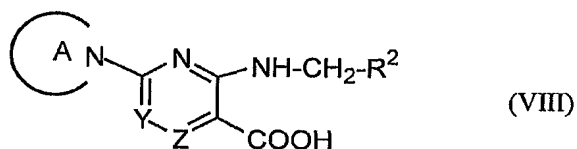
(但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物またはその塩と反応させて一般式(V I I) :



5 (但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、カルボキシル基の保護基 $\text{R}^5$ を脱離して一般式(V I I I) :



(但し、記号は前記と同一意味を有する)

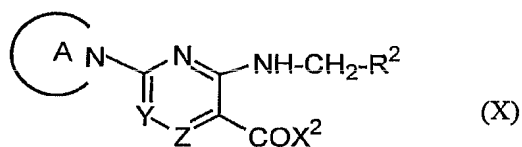
10 で示される化合物とし、さらに一般式(I X-a)



(但し、 $\text{R}^1$ は前記と同一意味を有する)

で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

また、化合物(I)は、化合物(V I I I)をハロゲン化して一般式(X) :

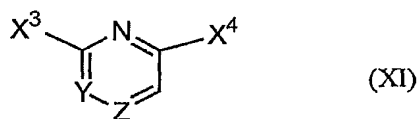


15

(但し、 $\text{X}^2$ はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、化合物(I X-a)と反応させることによっても製造することができる。

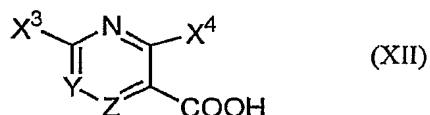
なお、上記化合物(V I I)は、一般式(X I) :



20

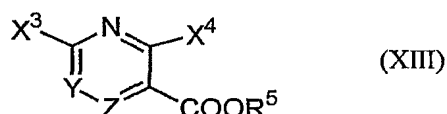
(但し、 $X^3$ および $X^4$ はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示されるジハロゲノ化合物を二酸化炭素で処理し、得られる一般式(X I I) :



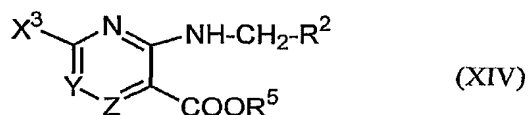
5 (但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物のカルボキシル基を保護して一般式(X I I I) :



(但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、化合物(I I I)と反応させて一般式(X I V) :



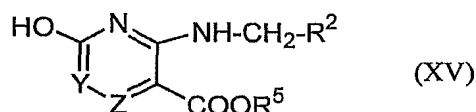
10

(但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに化合物(V I)と反応させることによっても製造することができる。

また、上記化合物(X I V)は、化合物(V)を加水分解し、得られる一般式(X V) :

15



(但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物をハロゲン化することによっても製造することができる。

上記方法は以下のようにして実施することができる。

20

化合物(I I)と化合物(I I I)との反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、

水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、クロロホルム、ジメトキシエタン、キシレン、ジメチルホルムアミド等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～室温、とりわけ $0^{\circ}\text{C}$ ～室温で好適に進行する。

化合物(I V)を酸化してメチルスルホニル(またはメチルスルフィニル)化合物(V)に導く反応は、酸化剤の存在下、溶媒中で実施することができる。酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の過酸類、二酸化マンガン、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ハロゲン化合物、ヒドロペルオキシド、酢酸ヨードベンゼン、次亜塩素酸t-ブチル、塩化スルフリル、オキシソンの無機酸化剤を好適に用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、酢酸等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-10\sim 10^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(V)と化合物(V I)またはその塩との反応は、脱酸剤の存在下もしくは非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。化合物(V I)の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ室温～ $60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(V I I)のカルボキシル基の保護基 $R^5$ を脱離して化合物(V I I I)を得るには、カルボキシル基の保護基の種類に応じて通常用いられる方法(加水分解、接触還元等)を適宜利用することができ、加水分解によりカルボキシル基の保護基を脱離する場合には、例えば、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の

アルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～80℃、  
5      とりわけ5～60℃で好適に進行する。なお、カルボキシル基の保護基R<sup>5</sup>としては、低級アルキル基、ベンジル基等の通常一般的に用いられるカルボキシル基の保護基を用いることができる。

化合物(V I I I)と化合物(I X-a)との反応は、縮合剤、塩基或いは活性化剤の存在下または非存在下、適当な溶媒中で実施することができる。縮合剤としては、ペプチド合成で一般的に用いられるジシクロヘキシルカルボジイミド、1  
10      -エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルシアノホスホネート等を好適に用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基を、活性化剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を、それぞれ好適に用いるこ  
15      とができる。溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、酢酸エチル等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。また、本反応は、活性化剤或いは塩基を添加することにより、好適に進行する。活性化剤としては、ヒドロ  
20      キシベンゾトリアゾール等を、塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等を用いることができる。本反応は、-30～50℃、とりわけ-10～10℃で好適に進行する。

また、化合物(V I I I)を化合物(X)とした後、これと化合物(I X-a)とを反応させるに際しては、まず、該化合物(V I I I)を、常法により、活性化剤の存在下または非存在下、ハロゲン化剤と反応させて化合物(X)とし、ついで化合物(I X-a)を反応させる。化合物(V I I I)とハロゲン化剤との反応は、溶媒  
25      中で実施することができる。ハロゲン化剤としては、例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド、五塩化リン等を好適に用いることができる。活性化剤としては、ジメチルホルムアミド等のアミド化合物を好適に用いることができる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ト

ルエン、ジオキサン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

引き続き、化合物(X)と化合物(IX-a)との反応は、脱酸剤の存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、酢酸エチル等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

また、ジハログノ化合物(XI)を二酸化炭素で処理し、化合物(XII)を得る反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジドなどの有機塩基のアルカリ金属塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-100^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-100^{\circ}\text{C} \sim -70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(XII)のカルボキシル基を保護して、化合物(XIII)を得る反応は、常法により実施することができるが、例えば保護基が低級アルキル基の場合には、塩基および溶媒の存在下、アルキル化剤と反応させることにより実施することができる。アルキル化剤としては、ヨウ化メチルの如き低級アルキルハライドを好適に用いることができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウムの如き炭酸水素アルカリ金属を、溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒を好適に用いることができる。本反応は、 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ室温 $\sim 70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(XIII)に化合物(III)を反応させ化合物(XIV)を得る反応は、化合物(II)と化合物(III)との反応と同様に実施することができる。

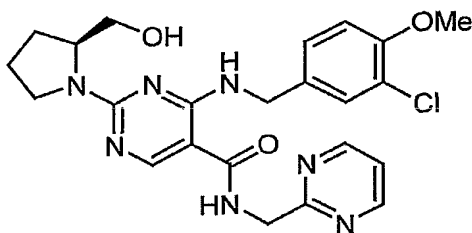
化合物(XIV)に化合物(VI)を反応させ化合物(VII)を得る反応は、化合物(V)と化合物(VI)との反応と同様に実施することができる。

また、化合物(V)を加水分解して化合物(XV)を得る反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-5 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(XV)をハロゲン化して化合物(XIV)を得る反応は、化合物(VII)をハロゲン化剤によりハロゲン化して化合物(X)を得る反応と同様に実施することができる。

#### 実施例 1

(1) PDE 5 阻害作用を有する次式の化合物(平均粒子径： $10 \mu\text{m}$ ； $50 \text{g}$ )およびマンニトール(日研化成製 日局品 平均粒子径： $50 \mu\text{m}$ ； $217.1 \text{g}$ )を流動層造粒機(パウレック社製 マルチプレックスMP-01/03)に入れ、吸気温度を $50^{\circ}\text{C}$ にコントロールしながら、 $5\%(\text{w/w})$  PVP(BASF製 k-30 日局品)水溶液 $90 \text{g}$ を $5 \text{g/分}$ で $18$ 分間噴霧する。噴霧終了後、吸気温度を $70^{\circ}\text{C}$ とし、造粒物の温度が $40^{\circ}\text{C}$ になるまで乾燥して、主薬顆粒を得る。



(2) フマル酸(扶桑化学工業製 薬添規品 平均粒子径： $10 \mu\text{m}$ ； $200 \text{g}$ )を流動層造粒機(パウレック社製 マルチプレックスMP-01/03)に入れ、吸気温度を $50^{\circ}\text{C}$ にコントロールしながら、 $6\%(\text{w/w})$  HPMC(信越化学工業製 TC-5EW 日局品)水溶液 $100 \text{g}$ を $5 \text{g/分}$ で $20$ 分間噴霧する。水溶液の噴霧終了後、吸気温度を $60^{\circ}\text{C}$ にコントロールしながら、HPMC( $40 \text{g}$ )、タルク(日本タルク製 日局品  $8 \text{g}$ )、エタノール( $526.4 \text{g}$ )および水

(225.6 g)の混合物を5 g/分で160分間噴霧する。噴霧終了後、吸気温度を70℃とし、造粒物の温度が40℃になるまで乾燥して、HPMCでコーティングされたフマル酸顆粒を得る。

5 (3)(1)で得られる主薬顆粒(244.44 g)、(2)で得られるフマル酸顆粒(22.86 g)およびアスパルテーム(味の素製 食添規品 化学名：N-L- $\alpha$ -アスパルチル-L-フェニルアラニン；平均粒子径：10  $\mu$ m；2.7 g)を二重円錐混合機(八洲化工機製 容量：2リットル)に入れ、55 rpmで3分間混合して、打錠用顆粒を得る。

10 (4)別途調製した、ステアリン酸マグネシウム(9重量部)と結晶セルロース(1重量部)との混合物を、ロータリー式三層打錠機(菊水製作所製 RT-3L-14)の第一予備圧縮部位で打錠し、打錠杵(直径：10 mm；球面曲率半径：13 mm)の表面に、ステアリン酸マグネシウムを付着させる。錠剤を排出後、主圧縮部位にて(3)で得られる打錠用顆粒を10 MPaの打錠圧で打錠することにより、錠剤(300 mg/錠)を得る。

15 (5)(4)の錠剤をエタノール蒸気で満たしたデシケーター中、25℃で12時間放置後、箱型乾燥機にて45℃、5時間保持してエタノールを除去することにより、口腔内速崩壊性錠(300 mg)を得る。

#### 実施例 2

20 (1)実施例1-(1)記載の化合物(50 g)およびマンニトール(日研化成製 日局品 平均粒子径：50  $\mu$ m；213.45 g)を高速攪拌造粒機(深江パウテック製 超小型ハイスピードミキサー)に入れ、18%(w/w)HPC(日本曹達製 HPC SL)水溶液24.5 g加えて造粒する。造粒後、箱型乾燥機にて45℃で8時間乾燥し、整粒機で整粒した後、22号篩(目開き：710  $\mu$ m)で篩過して、主薬顆粒を得る。

25 (2)(1)で得られる主薬顆粒(214.36 g)、実施例1-(2)で得られるフマル酸顆粒(15.24 g)およびアスパルテーム(味の素製 食添規品 化学名：N-L- $\alpha$ -アスパルチル-L-フェニルアラニン；平均粒子径：10  $\mu$ m；2.4 g)を二重円錐混合機(八洲化工機製 容量：2リットル)に入れ、55 rpmで3分間混合して、打錠用顆粒を得る。

(3)別途調製した、ステアリン酸マグネシウム(9重量部)と結晶セルロース(1重量部)との混合物を、ロータリー式三層打錠機(菊水製作所製 RT-3L-14)の第一予備圧縮部位で打錠し、打錠杵(直径:10mm;球面曲率半径:13mm)の表面に、ステアリン酸マグネシウムを付着させる。錠剤を排出後、主圧縮部位にて(2)で得られる打錠用顆粒を10MPaの打錠圧で打錠することにより、錠剤(290mg/錠)を得る。

(4)(3)の錠剤をエタノール蒸気で満たしたデシケーター中、25℃で12時間放置後、箱型乾燥機にて45℃、5時間保持してエタノールを除去することにより、口腔内速崩壊性錠(290mg)を得る。

### 実施例3

(1)実施例1-(1)記載の化合物(50g)およびエリスリトール(日研化学株式会社製 薬添規品 平均粒子径:60 $\mu$ m;217.1g)を流動層造粒機(パウレック社製 マルチプレックスMP-01/03)に入れ、吸気温度を50℃にコントロールしながら、5%(w/w)PVP(BASF製 k-30 日局品)水溶液90gを5g/分で18分間噴霧する。噴霧終了後、吸気温度を70℃とし、造粒物の温度が40℃になるまで乾燥して、主薬顆粒を得る。

(2)(1)で得られる主薬顆粒(244.44g)、実施例1-(2)で得られるフマル酸顆粒(22.86g)およびアスパルテーム(味の素製 食添規品 化学名:N-L- $\alpha$ -アスパルチル-L-フェニルアラニン;平均粒子径:10 $\mu$ m;2.7g)を二重円錐混合機(八洲化工機製 容量:2リットル)に入れ、55rpmで3分間混合して、打錠用顆粒を得る。

(3)別途調製した、ステアリン酸マグネシウム(9重量部)と結晶セルロース(1重量部)との混合物を、ロータリー式三層打錠機(菊水製作所製 RT-3L-14)の第一予備圧縮部位で打錠し、打錠杵(直径:10mm;球面曲率半径:13mm)の表面に、ステアリン酸マグネシウムを付着させる。錠剤を排出後、主圧縮部位にて(2)で得られる打錠用顆粒を10MPaの打錠圧で打錠することにより、錠剤(300mg/錠)を得る。

(4)(3)の錠剤をエタノール蒸気で満たしたデシケーター中、25℃で12時間放置後、箱型乾燥機にて45℃、5時間保持してエタノールを除去することによ



り、口腔内速崩壊性錠(300mg)を得る。

#### 実施例4

(1)実施例1-(1)記載の化合物(50g)およびエリスリトール(日研化学株式会社製 薬添規品 平均粒子径: 60 $\mu$ m; 212.8g)を流動層造粒機(パウ  
5 レック社製 マルチプレックスMP-01/03)に入れ、吸気温度を50℃に  
コントロールしながら、5%(w/w)PVP(BASF製 k-30 日局品)水  
溶液90gを5g/分で18分間噴霧する。噴霧終了後、吸気温度を70℃とし、  
造粒物の温度が40℃になるまで乾燥して、主薬顆粒を得る。

(2)(1)で得られる主薬顆粒(240.57g)および実施例1-(2)で得られる  
10 フマル酸顆粒(11.43g)を二重円錐混合機(八洲化工機製 容量: 2リット  
ル)に入れ、55rpmで3分間混合して、打錠用顆粒を得る。

(3)別途調製した、ステアリン酸マグネシウム(9重量部)と結晶セルロース(1  
重量部)との混合物を、ロータリー式三層打錠機(菊水製作所製 RT-3L-1  
15 4)の第一予備圧縮部位で打錠し、打錠杵(直径: 8mm; 球面曲率半径: 10mm)  
の表面に、ステアリン酸マグネシウムを付着させる。錠剤を排出後、主圧縮  
部位にて(2)で得られる打錠用顆粒を10MPaの打錠圧で打錠することにより、  
錠剤(140mg/錠)を得る。

(4)(3)の錠剤をエタノール蒸気で満たしたデシケーター中、25℃で12時間  
20 放置後、箱型乾燥機にて45℃、5時間保持してエタノールを除去することによ  
り、口腔内速崩壊性錠(140mg)を得る。

#### 実施例5

(1)実施例1-(1)記載の化合物(平均粒子径: 10 $\mu$ m; 100g)およびマン  
ニトール(日研化成製 日局品 平均粒子径: 50 $\mu$ m; 403.8g)を流動層造  
25 粒機(パウレック社製マルチプレックスMP-01)に入れ、吸気温度を50℃に  
コントロールしながら、5%(w/w)PVP(BASF製 k-30 日局品)水溶  
液180gを9g/分で20分間噴霧する。噴霧終了後、吸気温度を70℃とし、  
造粒物の温度が40℃になるまで乾燥して、主薬顆粒を得る。

(2)フマル酸(扶桑化学工業製 薬添規品 平均粒子径: 80 $\mu$ m; 400g)を流  
動層造粒機(パウレック社製マルチプレックスMP-01)に入れ、吸気温度を5

0℃にコントロールしながら、6%(w/w)HPMC(信越化学工業製 TC-5 EW 日局品)水溶液200gを8g/分で25分間噴霧する。噴霧終了後、吸気温度を70℃とし、造粒物の温度が40℃になるまで乾燥して、HPMCでコーティングされたフマル酸顆粒を得る。

- 5 (3)(1)で得られる主薬顆粒(410.24g)、(2)で得られるフマル酸顆粒(32.96g)およびアスパルテーム(味の素製 食添規品 化学名：N-L- $\alpha$ -アスパルチル-L-フェニルアラニン；平均粒子径：10 $\mu$ m；4.8g)を二重円錐混合機(八洲化工機製 容量：2リットル)に入れ、55rpmで3分間混合して、打錠用顆粒を得る。
- 10 (4)別途調製したステアリン酸マグネシウム(9重量部)と結晶セルロース(1重量部)との混合物を、ロータリー式三層打錠機(菊水製作所製 RT-3L-14)の第一予備圧縮部位で打錠し、打錠杵(直径：10mm；球面曲率半径：13mm)の表面に、ステアリン酸マグネシウムを付着させる。錠剤を排出後、主圧縮部位にて(3)で得られる打錠用顆粒を10MPaの打錠圧で打錠することにより、錠剤(280mg/錠)を得る。
- 15 (5)(4)の錠剤をエタノール蒸気で満たしたデシケーター中、25℃で12時間放置後、箱型乾燥機にて45℃、5時間保持してエタノールを除去することにより、口腔内速崩壊性錠(280mg)を得る。

#### 実施例 6

- 20 実施例1-(1)において、PDE5阻害薬として2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジンを用いる以外は実施例1と同様の操作を行い、口腔内速崩壊性錠を得る。

#### 25 実施例 7

実施例1-(1)において、PDE5阻害薬として2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジンを用いる以外は実施例1と同様の操作を行い、口腔内速崩壊性錠を得る。

## 実施例 8

実施例 1-(1)において、PDE 5 阻害薬として(S)-2-(2-ヒドロキシ  
メチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)  
-5-[N-(5-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジンをを用いる以外  
5 は実施例 1 と同様の操作を行い、口腔内速崩壊性錠を得る。

比較例 1 (アルコール系溶媒による処理を欠く)

前記実施例 1-(1)~(4)と同様にして錠剤(300mg/錠)を得る(実施例  
1-(5)のエタノール処理工程を省略)。

比較例 2 (打錠による硬度向上)

10 別途調製した、ステアリン酸マグネシウム(9重量部)と結晶セルロース(1重  
量部)との混合物を、ロータリー式三層打錠機(菊水製作所製 RT-3L-1  
4)の第一予備圧縮部位で打錠し、打錠杵(直径:10mm;球面曲率半径:13  
mm)の表面に、ステアリン酸マグネシウムを付着させる。錠剤を排出後、主圧  
縮部位にて実施例 1-(3)で得られる打錠用顆粒を50MPaの打錠圧で打錠す  
15 ることにより、錠剤(300mg/錠)を得る。

比較例 3 (非コーティングフマル酸添加)

(1)実施例 1-(1)の化合物(平均粒子径:10 $\mu$ m;75g)、マンニトール  
(日研化成製 日局品 平均粒子径:50 $\mu$ m;338.25g)およびフマル酸  
(扶桑化学工業製 薬添規品 平均粒子径:10 $\mu$ m;30g)を高速攪拌造粒機  
20 (深江パウテック製 超小型ハイスピードミキサー)に入れ、15%(w/w)PV  
P(BASF製 k-30 日局品)水溶液45gを添加して造粒する。造粒後、  
造粒物を箱型乾燥機にて45℃で6時間乾燥し、整粒機で整粒した後、22号篩  
(目開き:710 $\mu$ m)で篩過して打錠用顆粒とする。

(2)別途調製した、ステアリン酸マグネシウム(9重量部)と結晶セルロース(1  
25 重量部)との混合物を、ロータリー式三層打錠機(菊水製作所製 RT-3L-1  
4)の第一予備圧縮部位で打錠し、打錠杵(直径:10mm;球面曲率半径:13  
mm)の表面に、ステアリン酸マグネシウムを付着させる。錠剤を排出後、主圧  
縮部位にて(1)で得られる打錠用顆粒を10MPaの打錠圧で打錠することによ  
り、錠剤(300mg/錠)を得る。

## 比較例 4 (非コーティングフマル酸添加+エタノール処理)

上記比較例 3-(2)で得られた錠剤をエタノール蒸気で満たしたデシケーター中、25℃で12時間放置後、箱型乾燥機にて45℃、5時間保持してエタノールを除去することにより、口腔内速崩壊性錠(300mg)を得る。

## 5 比較例 5 (フマル酸無添加)

(1)実施例 1-(1)の化合物(平均粒子径: 10 $\mu$ m; 50g)およびマンニトール(日研化成製 日局品 平均粒子径: 50 $\mu$ m; 247g)を流動層造粒機(パウレック社製 マルチプレックスMP-01/03)に入れ、吸気温度を50℃にコントロールしながら、5%(w/w)PVP(BASF製 k-30 日局品)水溶液60gを5g/分で12分間噴霧する。噴霧終了後、吸気温度を70℃とし、造粒物の温度が40℃になるまで乾燥して、主薬顆粒を得る。

10

(2)別途調製した、ステアリン酸マグネシウム(9重量部)と結晶セルロース(1重量部)との混合物を、ロータリー式三層打錠機(菊水製作所製 RT-3L-14)の第一予備圧縮部位で打錠し、打錠杵(直径: 10mm; 球面曲率半径: 13mm)の表面に、ステアリン酸マグネシウムを付着させる。錠剤を排出後、主圧縮部位にて(1)で得られる打錠用顆粒を10MPaの打錠圧で打錠することにより、錠剤(300mg/錠)を得る。

15

## 比較例 6 (フマル酸無添加+エタノール処理)

上記比較例 5-(2)で得られた錠剤をエタノール蒸気で満たしたデシケーター中、25℃で12時間放置後、箱型乾燥機にて45℃、5時間保持してエタノールを除去することにより、口腔内速崩壊性錠(300mg)を得る。

20

## 試験例 1 (硬度測定)

実施例 1~5の口腔内速崩壊性錠および比較例 1~6の錠剤について、錠剤を破断するのに要する力を硬度計(Schleuniger社製 Tablet Tester 6D)で測定し、錠剤の硬度とした。測定は5回行い、平均をとった。その結果を表1に示す。

25

表 1

測定サンプル	硬度(N)
実施例 1 の口腔内速崩壊性錠	4 5
実施例 2 の口腔内速崩壊性錠	4 0
実施例 3 の口腔内速崩壊性錠	4 5
実施例 4 の口腔内速崩壊性錠	3 8
実施例 5 の口腔内速崩壊性錠	4 6
比較例 1 の錠剤	1 1
比較例 2 の錠剤	4 3
比較例 3 の錠剤	1 0
比較例 4 の錠剤	4 5
比較例 5 の錠剤	1 0
比較例 6 の錠剤	5 0

## 試験例 2 (空隙率測定)

実施例 1 ～ 5 の口腔内速崩壊性錠および比較例 1 ～ 6 の錠剤について、錠剤の重量(M)を測定し、マイクロメーター(NSK製 Digitrix II)で測定した錠剤の体積(V)、ピクノメーター(Micrometric社製 Autopycnometer Type 1320)で測定した錠剤の空隙部分以外の密度( $\rho$ )から、次式に従って、空隙率を算出した。

$$\text{空隙率(\%)} = (V \times \rho - M) \div (V \times \rho) \times 100$$

その結果を表 2 に示す。

表 2

測定サンプル	空隙率(%)
実施例 1 の口腔内速崩壊性錠	3 5
実施例 2 の口腔内速崩壊性錠	3 4
実施例 3 の口腔内速崩壊性錠	3 3
実施例 4 の口腔内速崩壊性錠	3 1
実施例 5 の口腔内速崩壊性錠	3 4
比較例 1 の錠剤	3 5
比較例 2 の錠剤	2 2
比較例 3 の錠剤	3 5

比較例 4 の錠剤	3 5
比較例 5 の錠剤	3 3
比較例 6 の錠剤	3 3

## 試験例 3 (口腔内崩壊性試験)

健康な成人男子(1～4人)が舌の上に、実施例 1～5 の口腔内速崩壊性錠および比較例 1～6 の錠剤を置き、噛む、舐める等の動作をしない状態で錠剤が完全に崩壊する迄に要する時間を測定し、平均をとった。その結果を表 3 に示す。

表 3

測定サンプル	崩壊時間(秒)
実施例 1 の口腔内速崩壊性錠	1 7
実施例 2 の口腔内速崩壊性錠	2 0
実施例 3 の口腔内速崩壊性錠	1 5
実施例 4 の口腔内速崩壊性錠	1 5
実施例 5 の口腔内速崩壊性錠	1 7
比較例 1 の錠剤	1 6
比較例 2 の錠剤	1 3 0
比較例 3 の錠剤	2 0
比較例 4 の錠剤	5 0
比較例 5 の錠剤	8
比較例 6 の錠剤	9

上記試験例 1～3 の結果から明らかなように、本発明の実施例 1～5 の口腔内速崩壊性錠は、いずれも十分な硬度、空隙率を有し、短時間の口腔内崩壊性を示し、それに対し、比較例 1、3 および 5 の錠剤は空隙率および口腔内崩壊性は満たすが硬度が低く、錠剤としては適さない。比較例 2 の錠剤は、強く打錠しているため硬度の条件は満たすものの、空隙率が低く、口腔内崩壊性が極めて劣る。比較例 4 の錠剤は硬度および空隙率の要件は満たすが、比較例 4 の錠剤について下記試験例 4 において官能試験に付したところ、本発明の口腔内速崩壊性錠に比べて味覚性において極めて劣っている。比較例 6 の錠剤は、硬度、空隙率および口腔内崩壊性共に本発明の実施例の製品と同様に優れているが、以下の試験例 5 の溶出試験に示されるように溶出性が極めて悪く、また試験例 6 に示されるよう

に、インビボでの薬物吸収も極めて劣る。

#### 試験例 4 (官能試験)

健康な成人男子(4人)が舌の上に、実施例 1 の口腔内速崩壊性錠および比較例 4 の錠剤を置き、噛む、舐める等の動作をしない状態で錠剤が崩壊した後の味を  
5 表 4 に示す 4 段階で評価し、平均をとった。その結果を表 5 に示す。

表 4

評価点	味の評価
1	充分許容できる
2	許容可能
3	不快な味はあるが許容可能
4	不快な味が許容できない

表 5

評価サンプル	平均評価点
実施例 1 の口腔内速崩壊性錠	1
比較例 4 の錠剤	3.5

#### 試験例 5 (溶出試験)

日本薬局方(第 12 改正)、溶出試験法第 2 法(パドル法)に従い、パドル回転数  
10 50rpm、37℃で、水中における実施例 1 の口腔内速崩壊性錠および比較例 6 の錠剤からの薬物溶出を検討した。

溶出開始から 2、5、10、15、20、25 および 30 分後にサンプリング  
し、295nm、450nmでの吸光度を測定し、別途作成した薬物濃度と吸光度との  
15 関係を示す検量線より、サンプル中の薬物濃度を推定し、これと溶出液の量と  
から薬物溶出量を算出した。

それらの結果をそれぞれ第 1 図および第 2 図に示す。第 1 図および第 2 図に示  
されたとおり、本発明の実施例 1 の口腔内速崩壊性錠は短時間で高い溶出性を示  
すのに対し、比較例 6 の錠剤は極めて低い溶出性しか示さなかった。

#### 試験例 6 (イヌでの血中濃度測定)

一夜絶食させたイヌ(雄性ビーグル犬、1~2歳、1群:6頭)に、実施例 1 の  
20 口腔内速崩壊性錠1錠および比較例 6 の錠剤 1 錠をそれぞれ水(50ml)と共に

経口投与した。投与後、15、30、45、60、120、180、300および420分後に、イヌの前肢静脈より2ml採血し、遠心分離後、血漿を分取して高速液体クロマトグラフィーに付し、別途作成した薬物濃度既知のサンプルから作成した検量線から血漿中の薬物量を推定し、これと採血量とから薬物の血中濃度を算出した。

その結果を第3図に示す。第3図に示されるように、本発明の実施例1の口腔内速崩壊性錠は短時間に高い血漿中薬物濃度を示し、高いバイオアベイラビリティを有するのに対し、比較例6の錠剤は血漿中薬物濃度が低く、十分な薬物吸収が認められなかった。

#### 製造例1

(1) 4-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン25.3gのN,N-ジメチルホルムアミド85ml溶液に、氷冷下3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン19.62gのN,N-ジメチルホルムアミド15mlの溶液およびトリエチルアミン16.7mlを加える。室温下20分攪拌後、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン940mgを加え15分攪拌後、さらに該アミン940mgを加え15分攪拌する。反応混合物を氷水-クエン酸混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、10%クエン酸水溶液、水、食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をn-ヘキサンで洗浄し、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン38.34gを得る。

(2) 上記(1)で得られる化合物5.00gのクロロホルム50ml溶液に、氷冷下m-クロロ過安息香酸4.00gのクロロホルム50ml溶液を加え、2時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニル-2-メチルスルフィニルピリミジンの粗成物を得る。

(3) 上記(2)で得られる粗成物をテトラヒドロフラン40mlに溶解し、室温下L-プロリン1.50gおよびトリエチルアミン1.60gのテトラヒドロフラン10ml溶液を加える。一晩攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭



酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）にて精製し、エーテル—*n*-ヘキサンより結晶化し、(S)—4—(3—クロロ—4—メトキシベンジルアミノ)—5—エトキシカルボニル—2—(2—ヒドロキシメチル—1—ピロリジニル)ピリミジン4.72 gを得る。

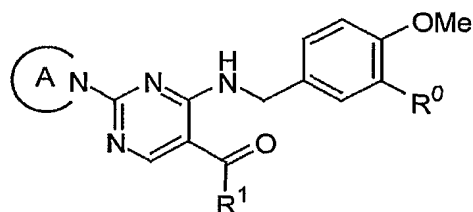
(4)上記(3)で得られる化合物3.4 g、10%水酸化ナトリウム水溶液23 ml、およびジメチルスルホキシド34 mlを室温下15時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液に注ぎ、析出物をテトラヒドロフラン—エーテルより結晶化させ、(S)—4—(3—クロロ—4—メトキシベンジルアミノ)—5—カルボキシ—2—(2—ヒドロキシメチル—1—ピロリジニル)ピリミジン2.52 gを得る。

(5)上記(4)で得られる化合物600 mg、2—アミノメチルピリミジン217 mg、1—(3—ジメチルアミノプロピル)—3—エチルカルボジイミド・塩酸塩323 mg、1—ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物227 mg、およびN,N—ジメチルホルムアミド12 mlの混合物を室温下8時間攪拌後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐ。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：メタノール=50：1）にて精製し、(S)—2—(2—ヒドロキシメチル—1—ピロリジニル)—4—(3—クロロ—4—メトキシベンジルアミノ)—5—[N—(2—ピリミジルメチル)カルバモイル]ピリミジン610 mgを得る。

#### 製造例2～4

対応する出発物質を製造例1と同様に処理して下記表6記載の化合物を得る。

表 6



製造例 番号	$\text{A}-\text{N}-$	$\text{R}^0$	$\text{R}^1$
2		Cl	
3		Cl	
4		Cl	

## 産業上の利用の可能性

- 5           中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、酸性条件では、水溶性は高いが不快な味覚を生じるような薬物を含有する本発明の口腔内速崩壊性錠は、水溶性酸性物質を配合することにより、薬物の溶解性を高め、速い溶出、生体内吸収を促進すると共に、該薬物および水溶性酸性物質のいずれか一方または双方をアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤でコーティングすることにより、
- 10           薬物と酸性物質との初期接触を抑え、口腔内での薬物の不快な味覚の発現を防ぎ、さらにアルコール系溶媒に溶解性の水溶性結合剤および水溶性糖類を配合し、それらの混合物を低圧で加圧成型し、ついでアルコール系溶媒で処理することにより、硬度、空隙率の要件を満たし、速やかな口腔内崩壊性を示し、速やかな薬物の溶出、生体内吸収をもたらし、速やかな薬効発現を達成することができる。従
- 15           って、服用後1時間以内のような短時間に薬効の発現が望まれる、例えばcGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物の場合に特に適している。

## 請 求 の 範 囲

1. 次の成分を含有し、硬度が20N以上、空隙率が25～50%である口腔内速崩壊性錠：

- 5 (1)中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、酸性条件では、水溶性は高いが不快な味覚を生じる薬物、  
(2)水溶性酸性物質、  
(3)アルコール系溶媒に溶解性の水溶性結合剤、および  
(4)水溶性糖類、

- 10 但し、(1)および(2)の成分の少なくとも一方がアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤によってコーティングされている。

2. 口腔内での崩壊時間が60秒以内である、請求項1に記載の口腔内速崩壊性錠。

- 15 3. 日本薬局方(第12改正)に規定された溶出試験法第2法(パドル回転数：50rpm；37℃)による水における薬物溶出率が溶出開始後30分で70%以上である、請求項1または2に記載の口腔内速崩壊性錠。

4. 水溶性酸性物質のみがアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤によってコーティングされている、請求項1～3のいずれか1つに記載の口腔内速崩壊性錠。

- 20 5. 薬物が1～70重量%、水溶性酸性物質が0.1～50重量%、水溶性コーティング剤が0.02～10重量%、水溶性結合剤が0.1～30重量%、および水溶性糖類が5～95重量%の範囲で含有されている、請求項1～4のいずれか1つに記載の口腔内速崩壊性錠。

- 25 6. 薬物のpH1.2の水に対する溶解度(25℃)がpH7の水に対する溶解度(25℃)の10倍以上であり、水溶性酸性物質のpKaが5以下で、水溶性(25℃)が5mg/ml以上である、請求項5に記載の口腔内速崩壊性錠。

7. 薬物または水溶性酸性物質をコーティングするための水溶性コーティング剤が水(25℃)1mlに対して20mg以上が溶解し、アルコール系溶媒(25℃)1mlに対して1mg以下しか溶解しないものであり、水溶性糖類の水溶性(2

5℃)が20mg/ml以上で、水溶性結合剤の水およびアルコール系溶媒への溶解性(25℃)がいずれも20mg/ml以上である、請求項1に記載の口腔内速崩壊性錠。

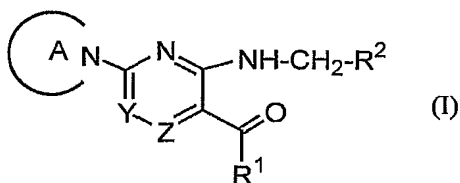
8. 水溶性酸性物質が有機酸であり、水溶性コーティング剤がセルロース系、多糖類系、ポリビニル系、ポリアルキレンオキサイド系またはペプチド系コーティング剤から選ばれ、水溶性結合剤がセルロース系またはポリビニル系結合剤である、請求項1～7のいずれか1つに記載の口腔内速崩壊性錠。

9. 水溶性酸性物質がフマル酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸およびアスパラギン酸から選ばれる 1 または 2 以上の有機酸、水溶性コーティング剤がヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、デキストラン、プルラン、寒天、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、およびゼラチンから選ばれる 1 種、水溶性結合剤がポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルセルロース、水溶性糖類がマンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、ソルビトールまたは乳糖から選ばれるものである。請求項 8 に記載の口腔内速崩壊性錠。

10. 薬物が1時間以内に薬効発現することが望ましい薬物である、請求項1～9のいずれか1つに記載の口腔内速崩壊性錠。

1 1. 薬物が c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する、請求項 1  
0 に記載の口腔内速崩壊性錠。

12. 薬物が下記一般式(I)：



(式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環式基、 $R^1$ は式： $-NH-Q$   
 $-R^3$ (式中、 $R^3$ は置換されていてもよい含窒素複素環式基、Qは低級アルキレン基または単結合を表す)で示される基または式： $-NH-R^4$ (式中、 $R^4$ は置換されていてもよいシクロアルキル基を表す)で示される基、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基、YおよびZは一方が式： $=CH-$ であり、他方が式： $=$

N-を表す)

で示される芳香族含窒素六員環化合物である、請求項 1 1 に記載の口腔内速崩壊性錠。

1 3. 薬物が次の化合物群:

5 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン;

10 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン;

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン;

15 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン;

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン;

20 (S)-2-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル]ピラジン;

25 (S)-2-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)ピラジン; および

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1, 3, 5-トリメチル-4-ピラゾリル)カルバモイル]ピリミジン;

から選ばれる 1 または 2 以上のものである、請求項 1 2 に記載の口腔内速崩壊性

錠。

14. 1以上の薬理的に許容し得る製剤用添加剤を更に含有してなる、請求項1記載の口腔内速崩壊性錠。

5 15. 請求項1に記載の成分(1)乃至(4)および所望により1以上の薬理的に許容し得る製剤用添加剤を含有してなる混合物を圧縮成型し、当該成型物をアルコール処理後アルコールを除去することにより製造される、請求項1または14記載の口腔内速崩壊性錠。

10 16. 製剤用添加剤がステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸および含水二酸化ケイ素からなる群から選ばれる滑沢剤および/またはサッカリン、アスパルテームおよびステビアからなる群から選ばれる甘味料である、請求項15記載の口腔内速崩壊性錠。

17. 下記(A)～(C)：

(A) 下記の成分および所望により他の製剤用添加剤を含有する実質的に均質な混合物を調製する

15 (1) 中性またはアルカリ性条件で水に難溶性であり、酸性条件では、水溶性は高いが不快な味覚を生じる薬物、

(2) 水溶性酸性物質、

(3) アルコール系溶媒に溶解性の水溶性結合剤、および

(4) 水溶性糖類、

20 但し(1)および(2)の成分の少なくとも一方がアルコール系溶媒に不溶な水溶性コーティング剤によってコーティングされている、

(B) 上記(A)の混合物を低圧で加圧成型する、

(C) 上記(B)の加圧成型で得られた錠剤をアルコール系溶媒で処理後、乾燥する、の工程からなることを特徴とする、硬度が20N以上、空隙率が25～50%であり、服用時の味覚が改善された口腔内速崩壊性錠の製法。

25 18. 該工程(B)において加圧成型を5～30MPaで行い、硬度5～20Nの錠剤を製造する、請求項17に記載の製法。

19. 該工程(B)の加圧成型を次のいずれかの方法：

(b1) 滑沢剤と流動化剤を含む混合物の打錠と、(A)の混合物の打錠とを交互に

行う、

(b 2)滑沢剤の粉末を噴霧しながら打錠する、または

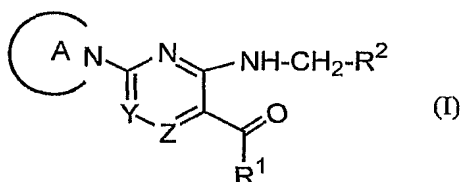
(b 3)張り付き防止フィルムを介して面取り成型する、

で行う、請求項 18 に記載の製法。

- 5 20. アルコール系溶媒がエタノールである、請求項 17～19 のいずれか 1 つに記載の製法。

21. 薬物が c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する薬物である、請求項 17～20 のいずれか 1 つに記載の製法。

22. 薬物が下記一般式 (I) :



(式中、環 A は置換されていてもよい含窒素複素環式基、R<sup>1</sup> は式：-NH-Q  
-R<sup>3</sup> (式中、R<sup>3</sup> は置換されていてもよい含窒素複素環式基、Q は低級アルキレン基または単結合を表す) で示される基、または式：-NH-R<sup>4</sup> (式中、R<sup>4</sup> は置換されていてもよいシクロアルキル基を表す) で示される基、R<sup>2</sup> は置換されていてもよいアリール基、Y および Z は一方が式：=CH- であり、他方が式：=N- を表す)

15

で示される芳香族含窒素六員環化合物である、請求項 21 に記載の製法。

23. 薬物が次の化合物群：

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン；

20

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン；

25 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジニル

メチル)カルバモイル]ピリミジン;

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]ピリミジン;

5 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(5-ピリミジニルメチル)カルバモイル]ピリミジン;

(S)-2-[N-(2-ピリミジニルメチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル]ピラジン;

10 (S)-2-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)ピラジン; および

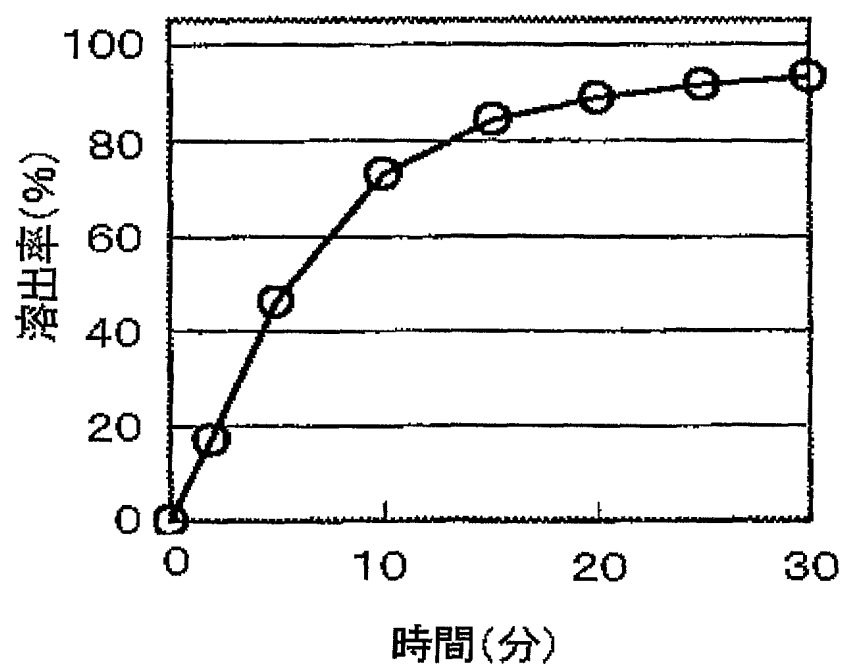
(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(1, 3, 5-トリメチル-4-ピラゾリル)カルバモイル]ピリミジン;

15

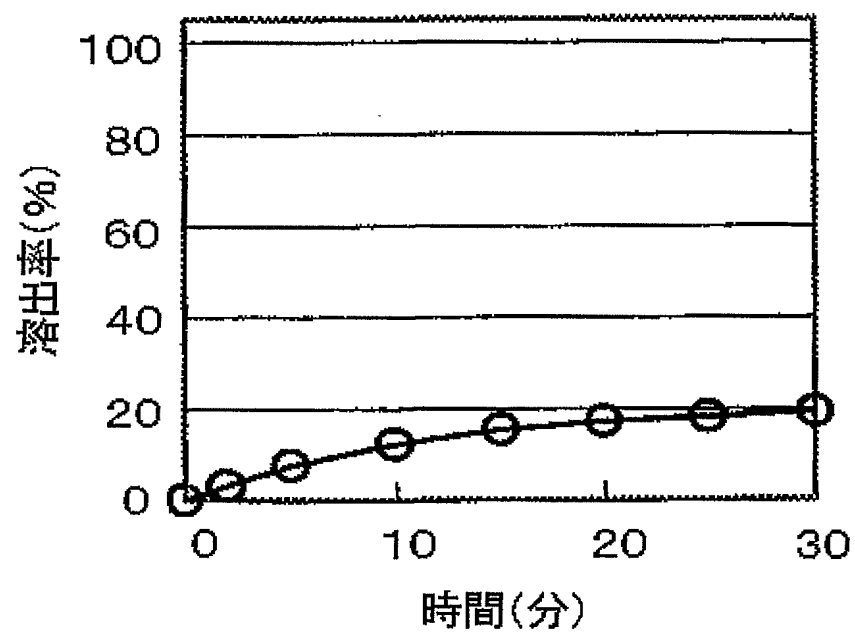
から選ばれる1または2以上のものである、請求項22に記載の製法。



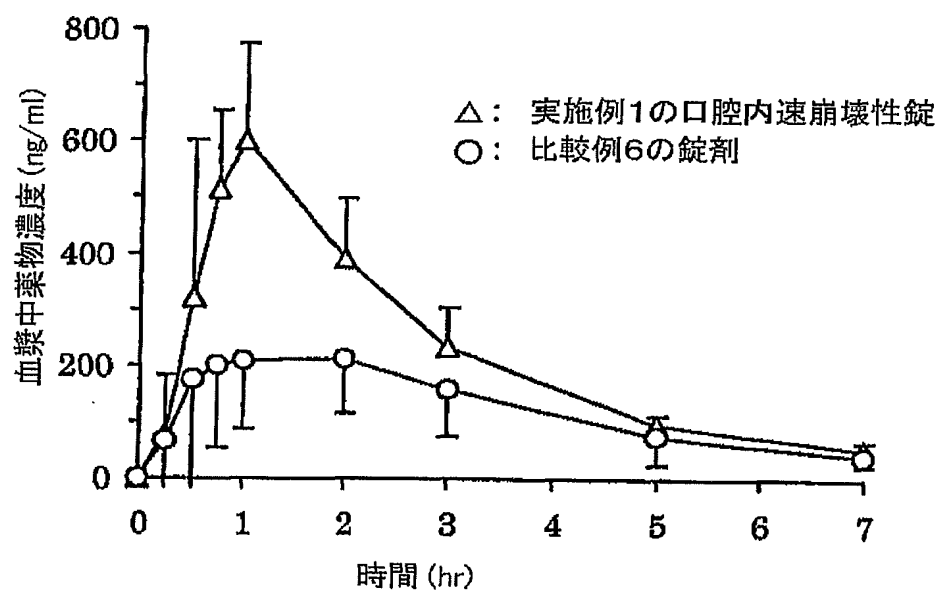
第1図



第 2 図



第3図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01140

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 47/12, 47/16, 47/38, 47/36, 47/32, 47/42, 47/10, 47/26, 31/506, 31/5377, A61P43/00, 15/10//C07D403/14, 403/04, 487/04, 471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 47/12, 47/16, 47/38, 47/36, 47/32, 47/42, 47/10, 47/26, 31/506, 31/5377, A61P43/00, 15/10//C07D403/14, 403/04, 487/04, 471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 00/06126 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 February, 2000 (10.02.00), Particularly, abstract; Claims; page 9, line 3 to page 10, line 13; page 12, line 22 to page 14, line 5; page 18, line 25 to page 19, line 3; page 25, lines 5 to 12; examples 1 to 6 & EP 1100469 A1 & US 2001010825 A1 & JP 2000-103731 A & JP 2000-344660 A & AU 9948020 A1	1-10, 14-20 11, 21 12, 13, 22, 23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
24 April, 2002 (24.04.02)

Date of mailing of the international search report  
14 May, 2002 (14.05.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01140

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 99/59544 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 25 November, 1999 (25.11.99), Particularly, abstract; Claims; page 14, line 27 to page 15, line 10; page 17, line 4 to page 18, line 3; page 21, lines 6 to 36; page 26, lines 8 to 15; examples 1 to 9 & WO 99/59544 A3 & EP 1121103 A2 & US 6328994 B1 & JP 2000-281564 A & JP 2000-302681 A & CA 2323680 A & AU 9937316 A1	1-10, 14-20 11, 21 12, 13, 22, 23
X Y A	WO 98/53798 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 December, 1998 (03.12.98), Particularly, abstract; Claims; page 7, line 26 to page 8, line 8; page 8, line 28 to page 9, line 24; page 10, line 32 to page 12, line 26; working examples 1 to 7 & EP 996424 A1 & EP 996424 B1 & US 6299904 B1 & US 2001009678 A1 & JP 11-43429 A & AU 9874511 A1 & AT 209898 E & ES 2164424 T3	1-10, 14-20 11, 21 12, 13, 22, 23
Y A	WO 00/24383 A1 (Pfizer Research And Development Co., N.V./S.A.), 04 May, 2000 (04.05.00), Full text & EP 1123088 A1 & AU 9958787 A1 & BR 9914718 A & NO 2001001933 A	11, 21 12, 13, 22, 23
Y A	WO 00/24379 A1 (Eisai Co., Ltd.), 04 May, 2000 (04.05.00), Full text & EP 1125576 A1 & JP 2000-128774 A & AU 9962286 A1	11, 21 12, 13, 22, 23
Y A	JP 10-298062 A (Pfizer Pharmaceuticals Inc.), 10 November, 1998 (10.11.98), Full text (Family: none)	11, 21 12, 13, 22, 23
P, A	WO 01/19802 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 22 March, 2001 (22.03.01), Full text & JP 2002-12587 A	12, 13, 22, 23
A	WO 00/24379 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 04 May, 2000 (04.05.00), & EP 1125576 A1 & JP 2000-128774 A & AU 9962286 A1	1-23
A	JP 11-12161 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 19 January, 1999 (19.01.99), (Family: none)	1-23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01140

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-298061 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 10 November, 1998 (10.11.98), (Family: none)	1-23
A	JP 9-48726 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 18 February, 1997 (18.02.97), (Family: none)	1-23
A	JP 8-143473 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 04 June, 1996 (04.06.96), & JP 3067125 B2	1-23

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 47/12, 47/16, 47/38, 47/36, 47/32, 47/42, 47/10, 47/26, 31/506, 31/5377, A61P43/00, 15/10 //  
C07D403/14, 403/04, 487/04, 471/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 47/12, 47/16, 47/38, 47/36, 47/32, 47/42, 47/10, 47/26, 31/506, 31/5377, A61P43/00, 15/10 //  
C07D403/14, 403/04, 487/04, 471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), JICST(JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	WO 00/06126 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2000.02.10, 特に、Abstract, Claims, 第9 <sup>段</sup> -ジ 第3行-第10 <sup>段</sup> -ジ 第 13行, 第12 <sup>段</sup> -ジ 第22行-第14 <sup>段</sup> -ジ 第5行, 第18 <sup>段</sup> -ジ 第25行-第19 <sup>段</sup> - ジ 第3行, 第25 <sup>段</sup> -ジ 第5-12行, Example1-6 & EP 1100469 A1 & US 2001010825 A1 & JP 2000-103731 A & JP 2000-344660 A & AU 9948020 A1	1-10, 14-20 11, 21 12, 13, 22, 23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.04.02

国際調査報告の発送日

14.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

河野下 浩一



4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	WO 99/59544 A2(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1999.11.25, 特に、Abstract, Claims, 第14 <sup>°</sup> -ジ 第27行-第15 <sup>°</sup> -ジ 第10行、第17 <sup>°</sup> -ジ 第4行-第18 <sup>°</sup> -ジ 第3行、第21 <sup>°</sup> -ジ 第6-36行、 第26 <sup>°</sup> -ジ 第8-15行、Example 1-9 & WO 99/59544 A3 & EP 1121103 A2 & US 6328994 B1 & JP 2000-281564 A & JP 2000-302681 A & CA2323680 A & AU 9937316 A1	1-10, 14-20 11, 21 12, 13, 22, 23
X Y A	WO 98/53798 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1998.12.03, 特に、Abstract, Claims, 第7 <sup>°</sup> -ジ 第26行-第8 <sup>°</sup> -ジ 第8 行、第8 <sup>°</sup> -ジ 第28行-第9 <sup>°</sup> -ジ 第24行、第10 <sup>°</sup> -ジ 第32行-第12 <sup>°</sup> -ジ 第26行、Working Example 1-7 & EP 996424 A1 & EP 996424 B1 & US 6299904 B1 & US 2001009678 A1 & JP 11-43429 A & AU 9874511 A1 & AT 209898 E & ES 2164424 T3	1-10, 14-20 11, 21 12, 13, 22, 23
Y A	WO 00/24383 A1(PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY, N.V./S.A.) 2000.05.04, 文献全体 & EP 1123088 A1 & AU 9958787 A1 & BR 9914718 A & NO 2001001933 A	11, 21 12, 13, 22, 23
Y A	WO 00/24379 A1(エーザイ株式会社) 2000.05.04 文献全体 & EP 1125576 A1 & JP 2000-128774 A & AU 9962286 A1	11, 21 12, 13, 22, 23
Y A	JP 10-298062 A(ファイザー株式会社) 1998.11.10 文献全体 (ファミリーなし)	11, 21 12, 13, 22, 23
P A	WO 01/19802 A1(田辺製薬株式会社) 2001.03.22 文献全体 & JP 2002-12587 A	12, 13, 22, 23
A	WO 00/24379 A1(田辺製薬株式会社) 2000.05.04 & EP 1125576 A1 & JP 2000-128774 A & AU 9962286 A1	1-23
A	JP 11-12161 A(田辺製薬株式会社)1999.01.19 (ファミリーなし)	1-23
A	JP 10-298061 A(田辺製薬株式会社)1998.11.10 (ファミリーなし)	1-23



C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 9-48726 A(田辺製薬株式会社)1997.02.18 (ファミリーなし)	1-23
A	JP 8-143473 A(田辺製薬株式会社)1996.06.04 & JP 3067125 B2	1-23